

# 食道扁平上皮癌の浸潤先進部の Fractal 次元を用いた定量的解析

著者	阿部 薫夫
号	2036
発行年	2004
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/22581">http://hdl.handle.net/10097/22581</a>

氏 名（本籍）	あ 阿	べ 部	しげ 薫	お 夫
学 位 の 種 類	博	士	（	医 学）
学 位 記 番 号	医	博	第	2 0 3 6 号
学位授与年月日	平	成	16 年	3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）医科学専攻			
学 位 論 文 題 目	食道扁平上皮癌の浸潤先進部の Fractal 次元を用いた定量的解析			

	(主 査)			
論 文 審 査 委 員	教授	里 見	進	教授 笹 野 公 伸
	教授	林	富	教授 下瀬川 徹

# 論文内容要旨

## 目 的

食道扁平上皮癌患者の予後を決定する因子として、脈管侵襲、炎症反応の程度等とともに「腫瘍浸潤のパターン」が近年大きな注目を集めてきている。更に各種 adhesion molecules の発現など腫瘍細胞の浸潤動態に影響を与える因子も予後との関連が報告されてきている。しかし、この食道扁平上皮癌の浸潤部の評価は極めて重要であるにも関わらず、定量的な評価を用いるかわりに「膨張性」とか「浸潤性」といった主観的な少数の群に群別分類している場合が殆どである。この理由として、腫瘍の浸潤先進部は一般の自然界に存在する様々な形と同様に非常に複雑であり、人工的に作られた構造物のように特徴的な長さで形を表現することが困難である。つまり従来の幾何学的手法での定量化が難しいためと考えられる。このため本研究では複雑さそのものを形態の特徴量とする「フラクタル幾何学」を用い食道扁平上皮癌の浸潤部先進部を解析した。尚、本研究で検討される浸潤先進部とは病理組織学的壁深達度診断される腫瘍の浸潤最深部である。フラクタル解析により複雑系を解析した場合、結果は定量的なフラクタル次元という連続変数で表示される。食道扁平上皮癌の浸潤先進部のフラクタル次元と各種臨床病理学的因子との相関を検討した。また食道扁平上皮癌の浸潤部の形態形成に関与するとも考えられている E-cadherin の免疫組織学的発現との相関についても定量的に評価し比較検討した。

## 方 法

1989 年～1998 年の 10 年間、東北大学医学部附属病院移植再建内視鏡外科（旧第 2 外科）で手術施行された食道摘出標本 124 例（pSM：92 例，pMP：32 例，いずれも前治療なし）を対象とした。尚，pSM は癌腫が粘膜下層にとどまるもので表在癌と分類され，pMP は癌腫が固有筋層にとどまるもので進行癌と分類される。組織材料は通常ホルマリン固定，パラフィン包埋が行われたものを用い，組織標本作製した。フラクタル解析に用いる染色は Hematoxylin-Eosin（以下 HE）染色とした。これら HE 染色標本から浸潤先進部の形態を×100 でカラープリントしマニュアルトレースを行い，その線データをデジタイザーを用いてデジタル信号化しフラクタル計算プログラムに入力，box-counting 法によりフラクタル次元を求めた。尚，本データは線データのため得られるフラクタル次元は 1～2 の連続変数で表され，その値が大きい程次元が高いと表現され複雑な形と定義される。得られたフラクタル次元と各種臨床病理学的因子を比較検討し，また E-cadherin の発現量とも比較検討を行った。E-cadherin の発現については免疫強度と分布による半定量的方法である H score system を用いて評価した。

## 結 果

今回検討した 124 例はいずれもフラクタル構造を有しており、pMP 群の方が pSM 群より浸潤先進部のフラクタル次元は有意差をもって高く、またリンパ管侵襲 (ly) の有無やリンパ節転移 (n) の有無においても ly(+)群, n(+)群の方が浸潤先進部フラクタル次元は有意差をもって高い値となった。このことから深達度が深い症例及びリンパ管侵襲, リンパ節転移の認める症例においては浸潤先進部の形態がより複雑であることが明らかになった。フラクタル次元を中央値で群別分類し生存率の検討を行ったところ、pSM 症例においてはフラクタル次元が高い群で統計学的有意差を持って生存率が低下していた。このことから pSM 症例、つまり食道扁平上皮癌の表在癌においては癌浸潤最深部の「複雑さ」が予後因子となる可能性を示唆しているものと考えられた。

さらに浸潤先進部では E-cadherin の発現が減弱しておりフラクタル次元との比較検討では負の相関が認められた。つまり、フラクタル次元の高い浸潤先進部程、癌の浸潤・転移に関わる癌細胞の癌胞巣からの遊離を起こし易いと考えられた。

## 結 語

腫瘍の浸潤先進部の形態をフラクタル解析を用いて定量化することは有用であり、腫瘍の悪性を客観的に評価することが可能となり、フラクタル解析によって得られたフラクタル次元は腫瘍の生物学的態度の指標となる可能性が示唆された。

## 研究意義・独創的な点

本研究は従来ともすれば主観的になりがちだった腫瘍浸潤部の病理組織形態の解析を連続的な客観量で評価するもので、浸潤形態が連続的な変量で定量化されるため、従来の形態学的検討と比較して極めて再現性が高く、今後普遍的に用いることも可能と考えられる。同時にコンピューターを利用して形態学的解析を行うため、将来的には画像解析ソフトと combine することで自動計測システムの構築も比較的容易と考えられる。また、浸潤関連因子のような腫瘍細胞の持つ機能的因子と病理組織形態を定量的に評価し検討するという報告はほとんどなく、極めて独創的な研究アプローチ、研究分野である。

## 審 査 結 果 の 要 旨

食道扁平上皮癌患者の予後を決定する因子として、リンパ節転移や脈管侵襲、炎症反応の程度等とともに「腫瘍浸潤のパターン」が近年大きな注目を集めてきている。更に各種 adhesion molecules の発現など腫瘍細胞の浸潤動態に影響を与える因子も予後との関連が報告されてきている。しかし、この食道扁平上皮癌の浸潤部の評価は極めて重要であるにも関わらず、定量的な評価を用いるかわりに「膨張性」とか「浸潤性」といった主観的な少数の群に群別分類している場合が殆どである。この理由として、腫瘍の浸潤先進部は一般の自然界に存在する様々な形と同様に非常に複雑であり、人工的に作られた構造物のように特徴的な長さで形を表現することが困難であるためと思われる。つまり従来幾何学的手法での定量化が難しいためと考えられる。このため本研究では複雑さそのものを形態の特徴量とする「フラクタル幾何学」に着目し食道扁平上皮癌の浸潤部先進部を解析した。尚、本研究で検討される浸潤先進部とは病理組織学的壁深達度診断される腫瘍の浸潤最深部である。フラクタル解析により複雑系を解析した場合、結果は定量的なフラクタル次元という連続変数で表示されるため腫瘍の浸潤性の客観的かつ厳密な評価が可能と考えられる。

本研究においては食道扁平上皮癌の浸潤先進部のフラクタル次元と各種臨床病理学的因子との相関性を検討し、また食道扁平上皮癌の浸潤部の形態形成に関与すると考えられている E-cadherin の免疫組織学的発現との相関性についても定量的に評価し比較検討した。結果として浸潤先進部のフラクタル次元（複雑さ）は深達度（pMP>pSM）との相関を認めまた従来指摘されてきた予後因子（n, ly）とも相関性を認めた。更に食道扁平上皮癌の表在癌（pSM）においては浸潤先進部の「複雑さ」が累積生存率に影響を与える因子とも考えられた。また E-cadherin の発現性との検討でも浸潤先進部の複雑さとは負の相関性が認められた。以上の研究結果から腫瘍の浸潤先進部の形態をフラクタル解析を用いて定量化することは有用と考えられ、腫瘍の悪性度を客観的に評価することが可能となり、フラクタル解析によって得られたフラクタル次元は腫瘍の生物学的態度の指標となる可能性が示唆された。

本研究は従来ともすれば主観的になりがちだった腫瘍浸潤部の病理組織形態の解析を連続的な客観量で評価するもので、浸潤形態が連続的な変数で定量化されるため、従来の形態学的検討と比較して極めて再現性が高く、今後普遍的に用いることも可能と考えられる。同時にコンピューターを利用して形態学的解析を行うため、将来的には画像解析ソフトと combine することで自動計測システムの構築も比較的容易と考えられる。また、浸潤関連因子のような腫瘍細胞の持つ機能的因子と病理組織形態を定量的に評価し検討するという報告はほとんどなく、極めて独創的な研究アプローチ、研究分野であり十分学位に値するものと考えられる。